

特許協力条約

REC'D 20 OCT 2005

PCT

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

(法第 12 条、法施行規則第 56 条)

[PCT36 条及びPCT規則 70]

| | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 C1-A0324P | 今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP2004/018507 | 国際出願日 (日.月.年) 10.12.2004 | 優先日 (日.月.年) 12.12.2003 |
| 国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ C07K 16/28, C12N 15/13, 15/63, C12N 1/15, 1/19, 1/21, 5/10, A61K 39/395, A61P 35/00 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社 | | |

1. この報告書は、P C T 35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第 57 条（P C T 36 条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。
3. この報告には次の附属物件も添付されている。
- a. ☒ 附属書類は全部で _____ ページである。
- ☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（P C T 規則 70.16 及び実施細則第 607 号参照）
- ☐ 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
- b. ☐ 電子媒体は全部で _____（電子媒体の種類、数を示す）。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。（実施細則第 802 号参照）

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- | | |
|-----|--|
| 第Ⅰ欄 | 国際予備審査報告の基礎 |
| 第Ⅱ欄 | 優先権 |
| 第Ⅲ欄 | 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 |
| 第Ⅳ欄 | 発明の単一性の欠如 |
| 第Ⅴ欄 | PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 |
| 第Ⅵ欄 | ある種の引用文献 |
| 第Ⅶ欄 | 国際出願の不備 |
| 第Ⅷ欄 | 国際出願に対する意見 |

| | | | |
|---|--------------------------------|-----|---------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 14. 12. 2004 | 国際予備審査報告を作成した日 07. 10. 2005 | | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 伏見 邦彦 | 4 B | 3 3 3 4 |
| | 電話番号 03-3581-1101 内線 3448 | | |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第 I 欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの
第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 14-21

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 14-21 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第IV欄 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☒ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1-26に共通の事項は、「抗体」である。

しかしながら、「抗体」は周知の事項であるから、これを共通の特別な技術的特徴とすることはできない。さらに、請求の範囲1-17,22-26に共通の事項は、「TRAIL受容体を認識する抗体」である。

しかしながら、「TRAIL受容体を認識する抗体」は、出願人が従来技術として記載した文献(GRIFFITH,T.S. et al, J.Immunol., (1999), Vol.162, pp.2597-2605)に開示されているから、新規でないことが明らかとなったので、これを共通の特別な技術的特徴とすることはできない。

そして、上記文献には、TRAIL-R1,-R2,-R3,-R4のそれぞれを特異的に認識する別々の抗体が記載されている(Fig.1A参照)。

また、請求の範囲3-26に共通の事項は、「抗原部位を3つ以上含む抗体」である。

しかしながら、「抗原部位を3つ以上含む抗体」は、出願人が従来技術として記載した文献(HUDSON,P.J. et al, J.Immunol.Methods, (1999), Vol.231, pp.177-189)に開示されているから、新規でないことが明らかとなったので、これを共通の特別な技術的特徴とすることはできない。

加えて、請求の範囲2-17,22-26に共通の事項は、「TRAIL受容体を認識する抗体であって、低分子化抗体」であると認める。

しかしながら調査の結果、「TRAIL-R1を認識する抗体であって、低分子化抗体」は、文献(WO 02/97033 A, 2002.12.05)に開示されているから、新規でないことが明らかとなったので、「TRAIL受容体を認識する抗体であって、低分子化抗体」を共通の特別な技術的特徴とすることはできない。

そして、当該抗体が「HeLa細胞等の癌細胞にアポトーシスを引き起こす」こと、及び「当該抗体をコードしたDNA」、「当該抗体をコードしたDNAによって形質転換された細胞」、「当該抗体を含む医薬」等も、上記文献に記載されている(特に、Table.1, Example欄参照)。

それ故、請求の範囲1-26に記載の発明は、TRAIL-R1,-R2,-R3,-R4のそれぞれを認識する抗体であって、「低分子化抗体」に特別な技術的特徴を有するもの4つ、「OPGを認識する抗体」に特別な技術的特徴を有するもの(明細書【0002】参照)、「TRAIL受容体を認識する抗体であって、抗原結合部位を3つ以上含むこと」に特別な技術的特徴を有するもの、「抗原部位を3つ以上含む、細胞にアポトーシスを誘起する抗体」に特別な技術的特徴を有するものの合せて7つに分類される。

してみれば、請求の範囲には、抗体に係る7の一般的発明概念が記載されているが、それぞれの一般的発明概念の間には、新規な特別な技術的特徴が共有されていないため、この国際出願は発明の単一性の要件(法施行規則第13条(PCT規則13.1、13.2及び13.3))を満たしていないと認める。

4. したがって、国際出願の次の部分について、この報告を作成した。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-13,22-26 の内、抗 TRAIL-R1 低分子化抗体 に関する部分

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|-----------------|-------|-----------------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 | 3-10 | 有 |
| | 請求の範囲 | 1,2,11-13,22-26 | 無 |
| 進歩性 (I S) | 請求の範囲 | | 有 |
| | 請求の範囲 | 1-13,22-26 | 無 |
| 産業上の利用可能性 (I A) | 請求の範囲 | 1-13,22-26 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

文献 1: GRIFFITH,T.S. et al., J.Immunol., (1999), Vol.162, pp.2597-2605

文献 2: WO 2002/097033 A2, (HUMAN GENOME SCIENCES INC.), 2002.12.05,

文献 3: CHUNTHARAPAI,A. et al, J.Immunol., (2001), Vol.166, pp.4891-4898

文献 4: WO 2002/094880 A1, (麒麟麦酒株式会社), 2002.11.28,

文献 5: COCHLOVIUS,B. et al., CANCER RESWARCH, (2000), Vol.60, pp.4336-4341

文献 6: HUDSON,P.J. et al., J.Immunol.Methods, (1999), Vol.231, pp.177-189

文献 1 には、TRAIL-R1,-R2,-R3,-R4 のそれぞれを特異的に認識する別々のモノクローナル抗体が記載されており、そのうち TRAIL-R2 に対するモノクローナル抗体(M412)、及び TRAIL-R1 に対するモノクローナル抗体(固定化した M271)が、ヒトミエローマ細胞に対して、アポトーシスを誘導する活性を有していることも記載されている(Fig.2,3 参照)。

文献 2 には、TR4(TRAIL-R1 に相当)に対する一本鎖抗体(single chain antibody:scFvs)が記載されており、当該 TR4 に対する一本鎖抗体(T1014A04,T1014G03 等)を有効成分として含む抗腫瘍活性を有する医薬も記載されている(EXXAMPLE6, Fig.1-3 参照)。さらに、TR4 に対する一本鎖抗体(T1014A04,T1014G03 等)をコードした DNA 等も記載されている(Table.1, Seq ID NO:42,43 等参照)。そして、TR4 に対する一本鎖抗体(T1014A04,T1014G03 等)は腫瘍細胞にアポトーシスを誘起するものと認める(EXAMPLE4 参照)。

文献 3 には、DR4(TRAIL-R1 に相当)に対するモノクローナル抗体が記載されており、そのうち 4H6 という IgG 1 アイソタイプの抗体は、単独で大腸癌細胞にアポトーシスを誘導する活性を有していることも記載されている(Fig.1, Table.1 参照)。さらに、IgG の Fc 領域に対する抗体(anti-Fc)を DR4 に対するモノクローナル抗体と同時に用いた場合、多量体化したモノクローナル抗体が生成し、当該多量体化したモノクローナル抗体が、DR4 に対するモノクローナル抗体単独よりも増強された、アポトーシスを誘導する活性を有することも記載されている(Fig.1, Table.1, DISCUSSION 参照)。

文献 4 には、TRAIL-R1 に対するモノクローナル抗体及び当該抗体をコードした DNA 等が記載されており、そのうち KMTR1 という抗体等は、単独で大腸癌細胞にアポトーシスを誘導する活性を有していることも記載されている。さらに、抗ヒト IgG 抗体によりクロスリンクされた、TRAIL-R1 に対するモノクローナル抗体が、大腸癌細胞にアポトーシスを誘導する活性を有することも記載されている(実施例 7, 表 3 参照)。そして、TRAIL-R1 に対するモノクローナル抗体を有効成分として含む抗腫瘍活性を有する医薬も記載されている。

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された
☐ _____ 付けて、この国際予備審査機関が補正*として受理した

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

文献 5 には、Tandem Diabody 及びその製法が記載されている。

文献 6 には、Triabody 及びその製法が記載されている。

請求の範囲 1,2,11-13,22-26 に記載の発明は、文献 1、文献 2、文献 3、文献 4 のそれぞれより新規性及び進歩性を有さない。

モノクローナル抗体をコードした DNA を、当該モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマより調製する方法等は周知であり、モノクローナル抗体の Fc 断片等抗原結合性断片の調製方法や、腫瘍細胞にアポトーシスを誘導する物質を用いた抗腫瘍剤等の医薬も周知である。

請求の範囲 2,3,9-13,22-26 に記載の発明は、文献 3 と文献 5 より進歩性を有さない。

文献 3 に記載の抗体の多量体化によって、抗原結合部位を 4 つ以上含む多量体化抗体が生成することは当業者が予測しうるところ、抗原結合部位を 4 つ含む抗体として Tandem Diabody は、文献 5 に記載の通り公知である。

したがって、文献 3 に記載の多量体化したモノクローナル抗体に代えて、文献 5 に記載の Tandem Diabody を用いることは、当業者には容易である。

請求の範囲 2,3,9-13,22-26 に記載の発明は、文献 4 と文献 5 より進歩性を有さない。

文献 4 に記載の抗体のクロスリンクによって、抗原結合部位を 4 つ以上含むクロスリンクされた抗体が生成することは当業者が予測しうるところ、抗原結合部位を 4 つ含む抗体として Tandem Diabody は、文献 5 に記載の通り公知である。

したがって、文献 4 に記載のクロスリンクされた抗体に代えて、文献 5 に記載の Tandem Diabody を用いることは、当業者には容易である。

請求の範囲 2,3-8,11-13,22-26 に記載の発明は、文献 3 と文献 6、文献 4 と文献 6 より進歩性を有さない。

文献 3 及び文献 4 に記載の抗体は、抗腫瘍活性を有するクロスリンクされた IgG であるところ、クロスリンクした Ig は腫瘍細胞への透過性が低いことに鑑みて、透過性を改良するための低分子化を試みて作製された Triabody は文献 6 に記載の通り公知である。

したがって、文献 3 に記載の多量体化抗体、または文献 4 に記載のクロスリンク化抗体に代えて、文献 6 に記載の Triabody を用いることは、当業者には容易である。したがって、モノクローナル抗体から Fc 断片等抗原結合性断片を調製することや、文献 1 または文献 3 に記載のモノクローナル抗体をコードした DNA 等を調製すること、及び当該調製した抗原結合性断片や、文献 1 または文献 3 に記載のモノクローナル抗体を、抗腫瘍剤等の医薬として用いることも、当業者には容易である。

請求の範囲 2,3,9-13,22-26 に記載の発明は、文献 3 と文献 5 より進歩性を有さない。

文献 3 に記載の抗体の多量体化によって、抗原結合部位を 4 つ以上含む多量体化抗体が生成することは当業者が予測しうるところ、抗原結合部位を 4 つ含む抗体として Tandem Diabody は、文献 5 に記載の通り公知である。

したがって、文献 3 に記載の多量体化したモノクローナル抗体に代えて、文献 5 に記載の Tandem Diabody を用いることは、当業者には容易である。